

Arttu Holkeri, Tom Pettersson, Tuuli Mustonen, Miia Holmström, Sari Atula ja Jukka Lehtonen

## Sydänamyloidoosi

Sydänamyloidooseissa sydänlihaksen soluvälitiloihin kertyy amyloidia, joka aiheuttaa häiriötä sydämen toimintaan. Immunoglobuliinin kevytketju- eli AL-amyloidoosi ja transtyretiini- eli ATTR-amyloidoosi ovat yleisimmät sydänamyloidoosin aiheuttajat. Amyloidikertymät johtavat sydämen seinämien paksuuntumiseen, joka edetessään voi aiheuttaa sydämen sähköisen ja mekaanisen toiminnan häiriötä. Tyypillisiä EKG-löydöksiä ovat matalat QRS-amplitudit sekä patologiset Q-aallot. Sydämen kaikukuvauksessa nähdään kammioseinämiä paksuuntumisen ja sydänlihaksen diastolinen jäykkyys ilman systolista toimintahäiriötä. Sydämen gadoliniumtehosteissa magneettikuvauksessa nähdään tavallisesti laaja subendokardiaalinen tai transmuraalinen jälkitechostuma. Diagnoosin kultastandardi on amyloidikertymän osoittaminen ja tyypittäminen sydänlihaksesta. ATTR-amyloidoosi diagnosoidaan teknetium-leimatulla pyrofosfaatilla tehdyllä gammakuvauksella. Sydänamyloidoosien hoito perustuu taustalla olevan amyloidisairauden sekä sen sydänilmentymien hoitoon.

**A**myloidooseissa tietyt proteiinit tai niiden esiasteet laskostuvat poikkeavasti ja muodostavat amyloidiproteiinia, joka kertyy kudosten soluvälitiloihin ja aiheuttaa kudovauriota (1). Sydänamyloidooseissa amyloidia kertyy sydänlihakseen, mikä johtaa sydämen seinämien paksuuntumiseen ja toimintahäiriöön. Tämän seurauksena kehittyvät sydämen diastolinen vajaatoiminta (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) (2,3). Sydänamyloidooseja on pitkään pidetty harvinaisina sairauksina, mutta diagnostisten menetelmien kehittyessä tautitapauksia on alettu tunnistaa yhä enemmän. Uusien hoitomuotojen tutkimustulokset ovat lupaavia. Jatkossa, kun tärkeimpiin amyloidoosimuotoihin on tarjolla taudinkulkuun vaikuttavia hoitoja, on diagnoosiin pääseminen yhä tärkeämpää (2–5).

### Sydänamyloidoosit

Ihmisellä amyloidia muodostavia proteiineja on löydetty ainakin kolmisenkymmentä (1). Väärin laskostuvasta amyloidiproteiinista riippuen amyloidia voi kertyä elimistössä eri elimiin (1). Useiden amyloidityyppien

on osoitettu kertyvän sydämeen, vaikka vain osa näistä on kliinisesti merkityksellisiä (6). Kliinisesti merkittävien sydänamyloidoosien taustalla on tavallisesti kaksi amyloidityyppiä: 70–80 %:ssa kyseessä on immunoglobuliinin kevytketjuamyloidoosi (amyloid light chain, AL) ja 10–20 %:ssa transtyretiiniamyloidoosi (amyloid transthyretin, ATTR) (3,7). Harvemmin sydänamyloidoosia aiheuttavat seerumin amyloidi A ja apolipoproteiini A1 (8). Myös suomalaisen tautiperintöön kuuluvassa perinnöllisessä gelsoliiniamyloidoosissa (AGel) eli Meretojan taudissa on tavattu sydänamyloidoosia (9).

Sydänamyloidoosissa amyloidin kertyminen vaurioittaa sydämen toimintaa monin tavoin (7). Amyloidikertymät johtavat sydämen seinämien paksuuntumiseen ja jäykistymiseen (8). Kertymät voivat myös vaurioittaa sydämen mikroverenkiertoa tai häiritä johtoratajärjestelmän toimintaa (7,8,10). Lisäksi AL-amyloidoosissa verenkierrossa olevat kevytketjut voivat aiheuttaa suoraan sydänlihassoluvauriota, minkä vuoksi AL-amyloidoosin hoito voi kohentaa sydämen toimintaa, vaikka jo kertynyt amyloidiproteiini ei sydänlihaksesta poistuisikaan (11).

## Ydinasiat

- » Sydänamyloidoosit ovat joukko harvinaisia kertymäsairauksia, joissa sydänlihakseen kertyy amyloidiproteiinia.
- » Suurin osa sydänamyloidooseista johtuu joko immunoglobuliinin kevytketjujen tai transtyretiinin kertymisestä.
- » Sydänamyloidoosin mahdollisuus tulisi pitää mielessä todettaessa uusi sydänlihaksen diastolinen toimintahäiriö ja kammioseinämiä paksuuntuminen sydämen kaikukuvauksessa
- » Diagnoosi perustuu tyypillisiin löydöksiin, sydämen magneettikuvaukseen, sydämen gammakuvaukseen pyrofosfaatilla sekä amyloidin toteamiseen ja tyypittämiseen sydänlihaksesta.
- » Sydänamyloidoosien hoitomuodot ovat edistyneet merkittävästi ja uusia lupaavia hoitoja on kehitteillä.

## Yleisimmät tautimuodot

AL-amyloidoosissa monoklonaaliset plasmakysolut tuottavat immunoglobuliinien kappa- tai lambda-kevytketjuja, jotka saostuvat ja muodostavat amyloidikertymiä (2,12). AL-amyloidoosin arvioitu esiintyvyys on 8–41/1 000 000 henkilöä ja ilmaantuvuus on 10–14/1 000 000 henkilövuotta (8,13). Tautia tavataan joko yksinään tai muiden plasmakysolutautien, kuten multipppelin myelooman, Waldenströmin makroglobulinemian, lymfooman tai kroonisen lymfaattisen leukemian, yhteydessä. Noin 5–20 %:lla AL-amyloidoosia sairastavista on taustalla multipple myelooma (2,12). AL-amyloidoosia esiintyy pääasiassa yli 40-vuotiailla ja tasaisesti kummallakin sukupuolella. AL-amyloidia voi kertyä elimistössä moniin eri elimiin (12). Noin 50–75 %:lla AL-amyloidoosipotilaista on sydämessä amyloidikertymiä, ja sydänilmentymät ovat näiden potilaiden yleisin kuolinsyy (1,2,7,8). AL-sydänamyloidoosin aiheuttama sydämen vajaatoiminta etenee hoita-

matta usein nopeasti, ja siihen menehtyy keskimäärin alle kuudessa kuukaudessa (2).

ATTR-amyloidoosissa maksan tuottama transtyretiinikuljettajaproteiini laskostuu väärin ja muodostaa amyloidia (1). ATTR-amyloidoosia on kahta päätyyppiä, perinnöllistä (mutant, ATTRm) ja hankintaista (wild-type, ATTRwt) tautimuotoa, joista jälkimmäistä kutsuttiin aikaisemmin myös seniiliksi amyloidoosiksi. ATTR-amyloidoosin yleisyydestä ei ole tarkkaa tietoa. ATTRwt-amyloidoosia tavataan tyypillisesti enemmän miehillä, ja sen esiintyvyys kasvaa iän myötä (3). ATTRm-amyloidoosi periytyy vallitsevasti, ja eri geenimutaatioiden aiheuttamia tautimuotoja tunnetaan jo yli sata. Sitä tavataan Euroopassa erityisesti Portugalissa ja Ruotsissa (3,12). Suomessa sen sijaan perinnöllinen muoto on huomattavasti harvinaisempi (12). Vaikka ATTR-sydänamyloidoosi on AL-sydänamyloidoosia harvinaisempi kliinisesti merkittävän sydänamyloidoosin aiheuttaja, on ATTR-amyloidia löytynyt sydäimestä jopa 25 %:lta yli 80-vuotiaiden ruumiinavauksissa (14). Lisäksi yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa katetriteitse asennettavalla tekoäpällä (TAVI) hoidetuista vaikeista aorttastenoosipotilaista 16 %:lla todettiin ATTR-sydänamyloidoosi gammakuvauksella (15). ATTR-sydänamyloidoosi etenee AL-sydänamyloidoosia hitaammin, ja mediaani elinikaennuste diagnoosin jälkeen on 2–5 vuotta (3,16).

## Oireet ja kliiniset löydökset

Amyloidityypistä riippuen amyloidoosi voi aiheuttaa sydänoireiden lisäksi laajasti muita oireita. AL-amyloidoosissa tyypillisiä sydämen ulkopuolisia löydöksiä ja oireita ovat muun muassa proteinuria, munuaisten vajaatoiminta, makroglossia, periorbitaalinen purppura, hepato- ja splenomegalia, rannekanavaoireyhtymä sekä polyneuropatiat (2,12). ATTRm-amyloidoosissa sydämen ulkopuoliset ilmentymät riippuvat paljolti mutaatiotyypistä. Tyypillisimpiä löydöksiä ja oireita ovat autonomisen hermoston toimintahäiriöt, rannekanavaoireyhtymä, polyneuropatiat ja ruoansulatuskanavaoireet (3). ATTRwt-amyloidoosissa sydämen ulkopuoliset

ilmentymät rajoittuvat käytännössä rannekanavaoireyhtymään ja spinaalisten oosiin (3,17).

Sydänamyloidosisien aiheuttamat sydän-oireet ja -löydökset liittyvät tyypillisesti niiden aiheuttamaan sydämen vajaatoimintaan, jota hallitsevat usein oikean puolen vajaatoiminnan oireet. Yleisimpiä oireita ja löydöksiä ovat väsymys, hengenahdistus, alaraajojen kuoppaturvotukset, sisemmän kaulalaskimon paineen ko hoaminen ja askites (2,3). Mikroverenkierron amyloidikertymät voivat aiheuttaa rintakipua. Johtumishäiriöistä eteis-kammiojohtumisen häiriöt ovat yleisempiä kuin sinussolmukkeen toimintahäiriöt. Eteisvärinää tavataan usein, ja sydänamyloidosisipotilailla on suurentunut sydämensisäisen tukoksen riski, vaikka eteisvärinä olisi kestänyt alle 48 tuntia tai suositusten mukainen antikoagulaatiohoito olisi ollut käytössä vähintään kolme viikkoa (18). Kammioperäisiä rytmihäiriöitä esiintyy jonkin veran, mutta rytmihäiriöperäiset äkkikuolemat eivät ole yleisiä (2,3).

AGel-amyloidosisissa oirekuvaa hallitsevat erilaiset silmä-, iho- ja hermostoperäiset oireet. Tyypillisiä kliiniseen sydänamyloidosisiin viittaavia oireita tai löydöksiä todetaan taudissa harvoin, mutta kammionsisäiset johtumishäiriöt ovat yleisiä (9, Tuuli Mustonen, julkaisematon havainto).

## Tutkimuslöydökset

**Laboratoriokokeet.** AL-amyloidosisia epäiltäessä tulisi tehdä seerumin ja virtsan immuno-fiksaatiot paraproteiinin löytämiseksi sekä määrittää seerumin immunoglobuliinien vapaiden lambda- ja kappa-kevytketjujen pitoisuudet ja suhde. Poikkeava löydös viittaa AL-amyloidosisiin mutta ei ole sille spesifinen. Normaali löydös kaikissa edellä mainituissa testeissä sen sijaan sulkee pois AL-amyloidosisin suurella todennäköisyydellä (2,8,12). Taustalla olevan amyloidisairauden selvittelyjen lisäksi AL-sydänamyloidosisissa seerumin kevytketjujen määrää voidaan käyttää ennusteen arvioinnissa (8). Kaikilta potilaita, joilla on AL-amyloidosisi-epäily, tulisi ottaa myös luuydinnäyte mahdollisten taustalla olevien hematologisten sairauksien sulkemiseksi pois (2). ATTRm- ja AGel-amyloi-

**TAULUKKO.** Sydänamyloidosisille tyypillisiä EKG- ja sydämen kaikukuvauslöydöksiä.

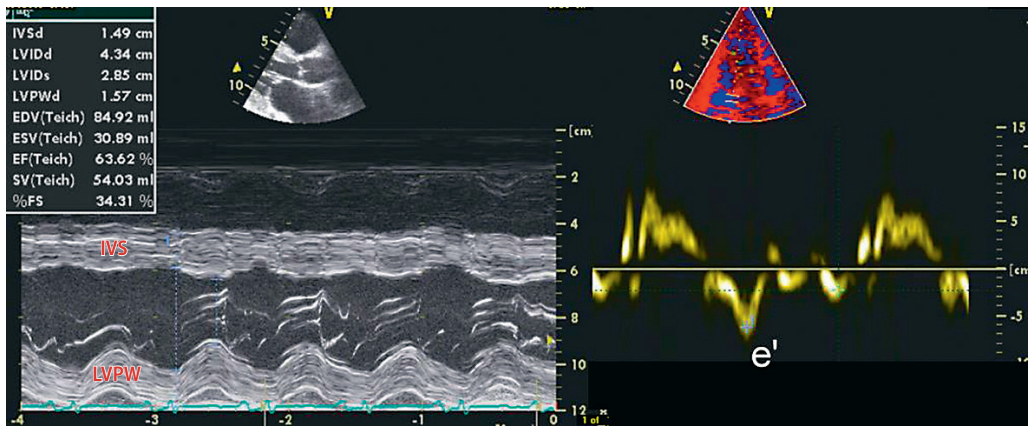
EKG	Sydämen kaikukuvaus
QRS-kompleksien matalat amplitudit	Vasemman kammion seinämien paksuuntuminen
Patologiset Q-aallot	Kammioväliseinän paksuuntuminen
R-aallon huono progressio etuseinäkytkennöissä	Oikean kammion seinämien paksuuntuminen
Eteisvärinä	Sydänläppien paksuuntuminen
Eteiskammiosolmukkeen katkokset	Eteisväliseinän paksuuntuminen
Haarakatkokset ja muut kammionsisäiset johtumishäiriöt	Eteisten laajentuminen
	Vasemman kammion diastolinen jäykkyys ilman systolista toimintahäiriötä
	Sydänpussin nestekertymä

doosisissa mahdollinen aiheuttajamutaatio voidaan selvittää geenitutkimuksella (8).

Sydänamyloidosisipotilailla voidaan usein osoittaa pitkäaikaisesti koholla olevia natriureettisten peptidien (proBNP, BNP) ja troponiinien pitoisuuksia. Nämä liittyvät huonoon ennusteeseen sekä AL- että ATTR-sydänamyloidosisissa (16,19).

**EKG.** Sydänamyloidosisissa tavataan useita tyypillisiä muutoksia EKG:ssä (**TAULUKKO**) (3,8,10,20,21). Tyypillisimpinä EKG-muutoksina pidetään patologisia Q-aaltoja ja matalia QRS-amplitudeja. Kuitenkin matalia QRS-amplitudeja on havaittavissa vain 60 %:lla AL- ja 20 %:lla ATTR-sydänamyloidosisipotilaista (8,20). AGel-amyloidosisissa kammionsisäiset johtumishäiriöt ovat yleisiä, kun taas matalat QRS-amplitudit ja patologiset Q-aallot ovat harvinaisia (Tuuli Mustonen, julkaisematon havainto).

**Sydämen kaikukuvaus** on perustutkimus sydänamyloidosisia epäiltäessä. Tyypillinen kaikukuvauslöydös on kammioseinämiä ja sydämen muiden rakenteiden paksuuntuminen (2,3). Seinämien paksuuntumiselle on kuitenkin monia muitakin syitä, ja sydänamyloidosisipotilaiden seinämäpaksuuntumat tulkitaan monesti virheellisesti muista syistä johtuviksi (3,22). (**TAULUKKO, KUVA 1**).



**KUVA 1.** Sydänamyloidoosipotilaan sydämen kaikukuvauslöydös. Kammioväliseinä (IVS) ja vasemman kamion takaseinä (LVPW) ovat normaalia paksummat, 14,9 mm ja 15,7 mm. Kammioväliseinän ja vasemman kamion takaseinämän paksuuskien viitearvoina pidetään miehillä  $\leq 10$  mm ja naisilla  $\leq 9$  mm. Sydämen systolinen toiminta on normaalia. Kudosdoppleriteknikalla mitattu hiippaläpän annuluksen alkudiaastolinen liikenoisuus ( $e'$ ) on hidastunut, mikä viittaa heikentyneeseen diastoliseen toimintaan.

Sydämen kammioiden paksuuntumisen takia sydänamyloidoosi aiheuttaa tyypillisesti aluksi HFpEF:n ja vasta taudin edetessä myöhemmässä vaiheessa systolista vajaatoimintaa (8). ATTRwt-amyloidoosin on osoitettu olevan HFpEF:n syynä jopa 13 %:lla niistä yli 60-vuotiaista, joiden kammioseinämapaksuus on yli 12 mm (23).

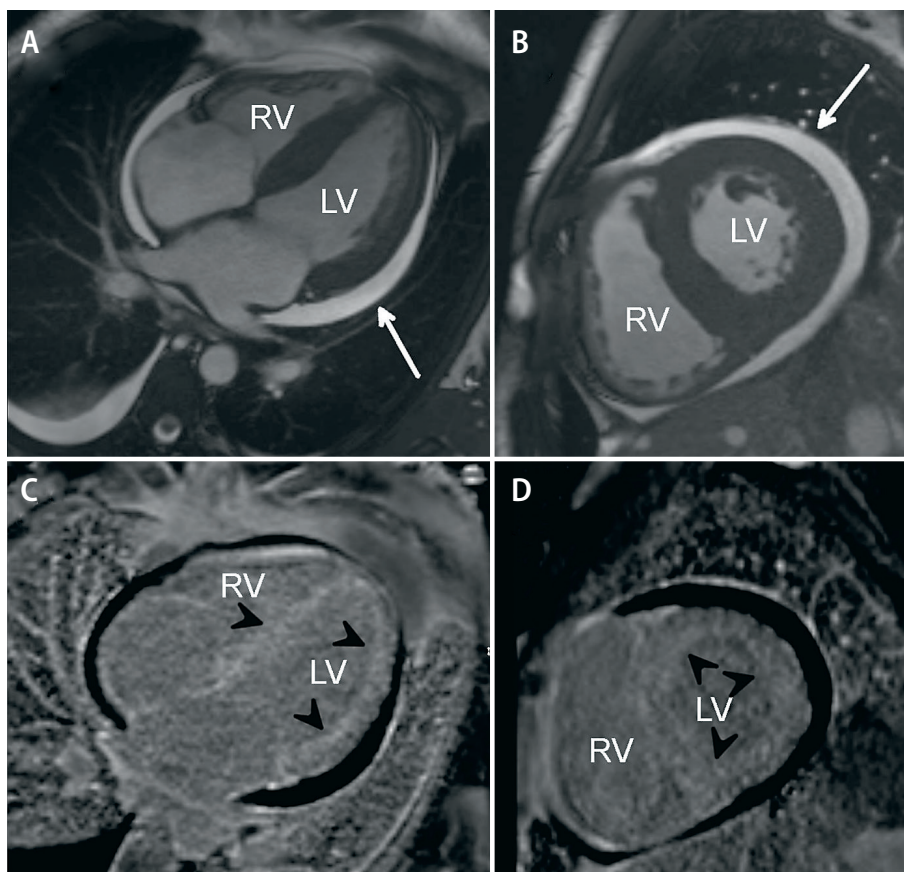
**Sydämen magneettikuvaus.** Sydämen magneettikuvauksella voidaan todeta pitkälti samoja löydöksiä kuin kaikukuvauksella, mutta magneettikuvaus antaa lisäksi tietoa erityisesti sydänlihaksen tilasta. Sitä suositellaankin tehtäväksi sydänamyloidoosia epäiltäessä (KUVA 2) (24). Ekstrasellulaaritalaan hakeutuvaa gadolinium-tehosteainetta hyödynnetään jälkitechostumakuvaussessa, joka tunnistaa tarkemmin sydänlihaksen rakennetta ja auttaa sydänamyloidoosin diagnostiikassa sekä erotusdiagnoosiin muista seinämien paksuuntumista aiheuttavista sairauksista. AL-amyloidoosille tyypillinen löydös on laaja subendokardiaalinen jälkitechostuma, kun taas ATTR-amyloidoosipotilailla tavataan useammin transmuraalista jälkitechostumaa, joskin muunkin tyyppisiä tehostumia havaitaan kummassakin potilasryhmässä (2,3,8). Myös uudempaa, sydänlihaksen relaksaatioaikaa kuvaavaa T1-mapping-kuvantamistekniikkaa voidaan käyttää apuna sydänamyloidoosin diagnostiikassa (25).

AGel-amyloidoosin kohdalla magneettikuvauksessa todetaan tyypillisesti kammioväliseinän paksuuntumista ja jälkitechostuman painottumista kammioväliseinään ja kammioiden alaosiin (Tuuli Mustonen, julkaisematon havainto).

**Gammakuvaus.** Sydänamyloidoosin diagnostiikassa voidaan käyttää apuna myös alun perin luuston kuvantamisessa hyödynnettyä gammakuvausta teknetium-leimatulla pyrofosfaattilla ( $^{99m}\text{Tc-PYP}$ ). Vaikka tarkka mekanismi on edelleen epäselvä,  $^{99m}\text{Tc-PYP}$ :n voimakkaampi kertyminen sydämeen kuin luustoon on kuvauslöydöksenä erittäin herkkä ja tarkka ATTR-sydänamyloidoosille (26). Jatkossa ATTR-sydänamyloidoosin diagnoosi voitaisiinkin asettaa gammakuvausten avulla ilman biopsiaa (26,27).

**Kudosnäytteestä** voidaan määrittää amyloidiproteiini ja diagnosoida amyloidoosi. Sydänamyloidoosia epäiltäessä sydäimestä otetun kudoksenäytteen herkkyys ja tarkkuus ovat lähes 100 % (28). Vaihtoehtoisesti kudoksenäyte voidaan ottaa muualtakin, jolloin herkkyys on huonompi, eikä negatiivinen muualta otettu kudoksenäyte riitä amyloidoosin poissulkemiseksi (8). Vatsan ihonalaisen rasvabiopsian herkkyys on luokkaa yli 70 % AL-, 40–70 % ATTRm- ja vain alle 20 % ATTRwt-sydänamyloidoosille (8,29). Kudoksenäytteen värjäyksessä





**KUVA 2.** AL-amyloidoosipotilaan sydämen magneettikuvasarjan A) nelikammio ja B) lyhyen akselin kuvissa nähdään vasemman kammion seinämien tasainen paksuuntuminen (kammioväliseinä 20 mm ja takaseinä 18 mm), sekä nestettä sydänpussissa (nuolet). Jälkitechostumakuvissa C) ja D) nähdään valkoisena laaja-alainen gadoliniumtehosteaineen kertyminen soluvälitilaan (nuolenpäät). RV = oikea kammi, LV = vasen kammi.

käytetään kongonpunavärjäystä ja muita erityisvärjäyksiä amyloidin osoittamiseksi ja tyyppittämiseksi (KUVA 3) (7). Tarkempaan amyloidiproteiinin tyypitykseen voidaan käyttää myös massaspektrometriaa (2).

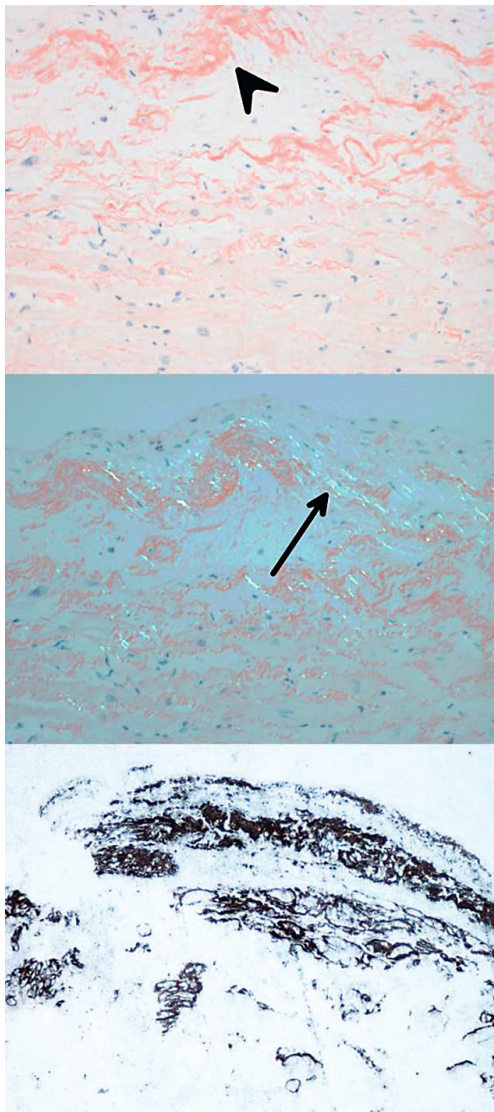
Sydänamyloidoosia epäiltäessä biopsia joudataankin monesti ottamaan sydäimestä, ja tämä on diagnoosin kultastandardi (28). Vaikka sydänlihaskiopsiaan liittyy pieni merkittävien komplikaatioiden kuten perforaation riski, suositellaan sen ottamista, jos varmaan diagnoosiin ei muilla keinoilla päästä (27).

## Diagnoosi

Sydänamyloidoosin diagnostiikka on esitetty KUVASSA 4. Oikean diagnoosin lisäksi on tär-

keää tunnistaa kyseinen amyloidityyppi, koska tämä vaikuttaa taudinkuvaan, ennusteeseen ja hoitoon. Kertymätauti epäily syntyy usein matalista QRS-amplitudeista (30). Sydämen kaiku- ja magneettikuvauksella amyloidoosi pystytään useimmiten erottamaan hypertrofiasta kardiomyopatiasta ja kohonneen verenpaineen aiheuttamasta vasemman kammion hypertrofiasta (8,31).

AL-sydänamyloidoosi voidaan diagnosoida ilman sydänlihaskiopsiaa, jos laboratoriokokeissa todetaan AL-amyloidoosiin viittaavat löydökset, gammakuvaauksessa on normaali löydös ja muualta kuin sydäimestä otetussa kudoksenäytteessä on AL-amyloidikertymää (2,27). Jos taas laboratoriokokeissa ei todeta AL-amyloidoosiin viittaavia löydöksiä ja gamma-



**KUVA 3.** AL-amyloidoosipotilaan sydänlihaskiilbiopsia. Ylhäällä kongonpunalla värjättyviä amyloidikertymiä (nuolenkärki). Keskellä kongonpunalla värjätty amyloidikertymät näkyvät polarisoidussa valossa vihervästi kirkkaina (nuoli). Alhaalla kappakevytketjut näkyvät mustana immunohistokemiallisessa värjäyksessä.

kuvaussessa todetaan vahva  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP-lataus sydämessä, voidaan uusien tutkimusten valossa ATTR-sydänamyloidoosidiagnoosi asettaa ilman sydänlihaskiilbiopsiaa (26,27). Muissa tapauksissa tulisi diagnoosin varmistamiseksi edetä sydänlihaskiilbiopsian ottoon (2,26,27). ATTR-sydänamyloidoosin diagnoosin jälkeen tulisi geenitutkimuksella selvittää, onko kyseessä

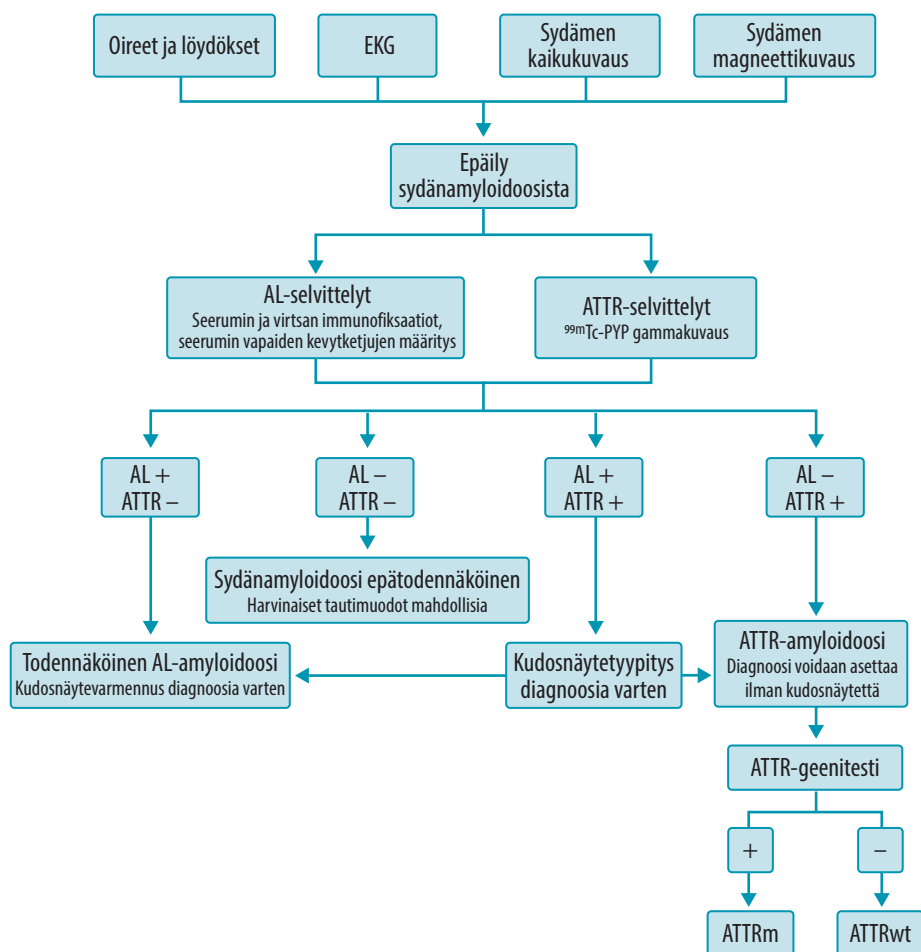
perinnöllinen ATTRm-tyyppi ja sen mahdollinen aiheuttajamutaatio, koska potilaat harvoin osaavat kertoa vastaavista tautitapauksista suvussa taudin epätäydellisen penetraanssin ja diagnosoimattomien tautitapauksien takia (8).

## Hoito

Sydänamyloidoosien hoito perustuu sekä amyloidoosin sydänilmentymien että itse amyloidisairauden hoitoon. Amyloidoosin hoidon periaatteina on joko estää prekursoriproteiinin tuotantoa tai sen väärää laskostumista amyloidiksi, koska jo kertynyttä amyloidia ei voida poistaa sydäimestä.

Sydämen vajaatoiminnan ja sydänamyloidoosin aiheuttamien rytmihäiriöiden hoito perustuu yleisiin hoitokäytäntöihin. Kammioiden huonon komplianssin vuoksi sydänamyloidoosipotilaat voivat sietää beetasalpaajia, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjiä, angiotensiini II:n reseptorin (ATR:n) salpaajia ja diureetteja muita huonommin (2). Nestere-tention hoidossa joudutaan käyttämään kuitenkin usein suolarajoituksen lisäksi diureetteja. Kalsiumsalpaajien käyttöä tulisi välttää (2). Digoksiini sitoutuu amyloidin, ja sen vaikutus voi olla normaalia voimakkaampi (2). Hitaita rytmihäiriöitä hoidetaan tahdistimella (31). Sydänamyloidoosi yksinään ei ole ehkäisevän rytmihäiriötahdistimen aihe, mutta sekundaaripreventiossa rytmihäiriötahdistinta voidaan käyttää. Sydämensiirtoa voidaan harkita pienelle joukolle potilaita, joilla AL-amyloidoosi rajoittuu sydämeen ja joilla siirto siten mahdollistaa amyloidoosin parantavan hoidon (2). Suomessa sydämensiirto on tehty muutamalle AL-sydänamyloidoosipotilaille, heidän hoitotuloksensa ovat olleet hyviä.

AL-amyloidoosissa pyritään vähentämään prekursoriproteiinin tuotantoa hävittämällä tai pienentämällä taustalla olevaa plasmasolukloonin solunsalpaajilla ja mahdollisesti kantasolusiirrolla (12). Pienen tautitaakan AL-amyloidoosipotilaita voidaan hoitaa suuriannoksen melfalaanin ja autologisen kantasolusiirron yhdistelmällä (12). Hoitomuoto on kuitenkin raskas, ja vaikeassa sydänamyloidoosissa siihen liittyy suuri kuolleisuus, jonka vuoksi käyttö on



**KUVA 4.** Kaavio sydänamyloidoosin diagnostiikasta. Mukailtu lähteestä (27). AL+ tarkoittaa poikkeavaa ja AL– normaalia löydöstä seerumin ja virtsan immunofiksaatioissa tai seerumin vapaiden kevytketjujen määrittämisessä. ATTR+ tarkoittaa poikkeavaa ja ATTR– normaalia löydöstä <sup>99m</sup>Tc-PYP gammakuvausissa. AL = immunoglobuliinin kevytketjuamyloidoosi, ATTRm = perinnöllinen transtyretiiniamyloidoosi, ATTRwt = hankinnainen transtyretiiniamyloidoosi

nykyään vähäistä (2). Suuremman tautitaakan potilaita hoidetaan solunsalpaajayhdistelmillä paremman siedettävyyden vuoksi. Yleisimmin käytetään bortetsomibin ja deksametasonin sekä monesti myös pieniannoksisen syklofosfamidin yhdistelmää (2). Solunsalpaajayhdistelmillä eliniän ennuste voi olla yli viisi vuotta (8). Jos hematologinen hoitovaste on hyvä, voi sydänamyloidoosin eteneminen pysähtyä jopa vuosien ajaksi. Kehitteillä on monia uusia ja uusvanhoja hoitomuotoja, muun muassa doksisykliinillä on saatu lupaavia alustavia tuloksia (2,32).

Perinnöllisen ATTRm-amyloidoosin hoitomuotona on pitkään ollut maksansiirto, joskin tauti voi tästäkin huolimatta edetä (12). ATTR-sydänamyloidoosiin ei toistaiseksi ole tarjolla spesifistä kliinisessä käytössä olevaa lääkehoitoa Suomessa. ATTRm-amyloidoosin aiheuttamaan polyneuropatiaan on kuitenkin tarjolla lääkkeitä, ja uusien lupaavien valmisteiden käyttökelpoisuutta tutkitaan myös ATTR-amyloidoosin sydänilmentymien hoidossa. Yksi lupaava hoitomenetelmä on transtyretiinin muodostumisen estäminen RNA-interferenssi- (RNAi) tai antisense-nukleotidilääkkeillä

(5,33). Tuoreessa tutkimuksessa RNAi-lääke patisiraani paransi sydämen rakennetta ja toimintaa sekä vähensi natriureettisen peptidin pitoisuutta ATTRm-sydänamyloidosisipotilailla (5). Toinen lupaava menetelmä on transtyretiin stabiloiminen ja sitä kautta amyloidiksi laskostumisen estäminen (3). Transtyretiin väärin laskostumista estävän tafamidiisin kolmannen vaiheen tutkimuksessa lääke vähensi 2,5 vuoden seurannassa ATTR-sydänamyloidosisipotilaiden kuolleisuutta sekä sairaalahoitoja noin 30 %:lla ja hidasti potilaiden fyysisen kunnon sekä elämänlaadun heikkenemistä (4).

## Lopuksi

Vaikka sydänamyloidosisit ovat harvinainen sairausryhmä, ovat ne todennäköisesti edelleen alidiagnosoituja. Yleinen syy diagnoosiin

viivästy miseen on, ettei tautia osata epäillä sen harvinaisuuden vuoksi. Sydänamyloidosisin mahdollisuus tulisikin pitää mielessä todetessa uusi HFpEF, varsinkin jos todetaan kammiotromboosin paksuuntumista tai muita sydänamyloidosisien tyyppilöydöksiä. Sydämen gadoliniumtehosteinen magneettikuvaus on keskeinen diagnostinen tutkimus. Diagnoosiin ja amyloidiproteiinin määrittämiseen tulisi pyrkiä mahdollisimman pian, sillä ilman hoitoja ennuste on huono. Diagnostiikan kulmakivenä on tarvittaessa sydäimestä otettava kudoksenäyte. Jatkossa ATTR-sydänamyloidosisi voidaan diagnosoida myös gammakuvauksella. Kehitteillä on uusia lupaavia lääkkeitä, jotka toivottavasti parantavat edelleen AL-sydänamyloidosisin ennustetta ja mahdollistavat ATTR-sydänamyloidosisin lääkehoidon. ■

**ARTTU HOLKERI, LL, erikoistuva lääkäri**  
Päijät-Hämeen keskussairaala

**TOM PETTERSSON, LKT, professori, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri**  
Hyks, sisätaudit ja kuntoutus  
Helsingin yliopisto, Clinicum

**TUULI MUSTONEN, LL**  
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

**MIIA HOLMSTRÖM, LT, dosentti, radiologian erikoislääkäri**  
Hus-Kuvantaminen, radiologia

**SARI ATULA, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri**  
Hus, Neurokeskus

**JUKKA LEHTONEN, LT, dosentti, kardiologian erikoislääkäri**  
Hyks, Sydän- ja keuhkokeskus

## SIDONNAISUUDET

**Arttu Holkeri:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer), muut sidonnaisuudet (Novo Nordisk, osakkeet)

**Tom Pettersson:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Roche, Swedish Orphan Biovitrum, UCB), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Novartis, Sandoz, Swedish Orphan Biovitrum)

**Tuuli Mustonen:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer)

**Miia Holmström:** Ei sidonnaisuuksia

**Sari Atula:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Roche, Santen, TEVA, Biogen, Genzyme, Merck, Pfizer, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Biogen, Genzyme, Merck, Orion, Pfizer), hankkeet (Kansallinen MS-rekisteri, ohjausryhmän jäsen), muut sidonnaisuudet (Klininen tutkimus, Merck, TVH)

**Jukka Lehtonen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis)

## VASTUUTOIMITTAJA

Jussi Naukkarinen

## SUMMARY

### Cardiac amyloidosis

Cardiac amyloidosis are caused by an accumulation of amyloid into the heart muscle, the majority of the clinically relevant cases being affected by immunoglobulin light chain or transthyretin amyloidosis. Typical findings include low amplitude QRS complexes and pathological Q waves in the electrocardiogram, thick ventricular walls and diastolic dysfunction with preserved ejection fraction in echocardiogram and global subendocardial or transmural late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance imaging. The diagnosis is based on typical findings and biopsy-proven tissue amyloid deposits, with endomyocardial biopsy if needed. Treatment is focused on both the underlying amyloid disease and its cardiac symptoms.



## KIRJALLISUUTTA

- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387:2641–54.
- Falk RH, Alexander KM, Liao R, ym. AL (Light-Chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1323–41.
- Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, ym. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2451–66.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, ym. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–16.
- Solomon SD, Adams D, Kristen A, ym. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019; 139:431–43.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, ym. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014;21:221–4.
- Maleszewski J. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol* 2015;24:343–50.
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, ym. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017; 135:1357–77.
- Nikoskinen T, Schmidt EK, Strbian D, ym. Natural course of Finnish gelsolin amyloidosis. *Ann Med* 2015;47:506–11.
- Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, ym. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol* 2016;214:477–81.
- Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, ym. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circ Res* 2004;94:1008–10.
- Pettersson T. Edistystä systeemisen amyloidoosin diagnostiikassa ja hoidossa. *Suom Lääkäril* 2017;72:1353–8.
- Quock TP, Yan T, Chang E, ym. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2:1046–53.
- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, ym. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40:232–9.
- Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, ym. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879–87.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, ym. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018; 39:2799–806.
- Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, ym. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol* 2015;28:201–7.
- El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, ym. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:589–97.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, ym. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751–7.
- Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, ym. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014;114:1089–93.
- Cheng Z, Zhu K, Tian Z, ym. The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18:157–62.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, ym. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448–58.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, ym. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–94.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, ym. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
- Karamitsos TD, Piechniok SK, Banyersad SM, ym. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:488–97.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, ym. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–12.
- Siddiqi OK, Ruberg FL. Challenging the myths of cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017;38:1909–12.
- Ardehali H, Qasim A, Cappola T, ym. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004;147:919–23.
- Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, ym. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017;38:1905–8.
- Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, ym. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:410–5.
- González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, ym. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017; 38:1895–904.
- Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;7:e546.
- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, ym. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22–31.